

- macol Sci, 2020, 24(1):238-248.
- [15] LI X, ZHENG H. LncRNA SNHG1 influences cell proliferation, migration, invasion, and apoptosis of non-small cell lung cancer cells via the miR-361-3p/FRAT1 axis [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(2):295-304.
- [16] OUYANG L, YANG M, WANG X, et al. Long noncoding RNA FER1L4 inhibits cell proliferation and promotes cell apoptosis via the PTEN/AKT/p53 signaling pathway in lung cancer [J]. Oncol Rep, 2021, 45(1):359-367.
- [17] 唐玲玲, 陈萍, 周天磊, 等. 非小细胞肺癌患者血浆 lncRNA TUG1 与 lncRNA UCA1 的表达及诊断价值 [J]. 中国临床研究, 2021, 34(1):7-12.
- [18] TENG Y, KANG H, CHU Y. Identification of an exosomal long noncoding RNA SOX2-OT in plasma as a promising biomarker for lung squamous cell carcinoma [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2019, 23(4):235-240.
- [19] YANG Q, KONG S, ZHENG M, et al. Long intergenic noncoding RNA LINC00173 as a potential serum biomarker for diagnosis of non-small-cell lung cancer [J]. Cancer Biomark, 2020, 29(4):441-451.
- [20] TIAN R, ZHANG C, XIONG F, et al. PCAT1/miR-129/ABCB1 axis confers chemoresistance in non-small cell lung cancer [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2020, 25(5):948-960.
- [21] DAI J, ZHOU N, WU R, et al. LncRNA MALAT1 regulating lung carcinoma progression via the miR-491-5p/UBE2C axis [J]. Pathol Oncol Res, 2021, 27:610159.
- [22] CHEN C, LIU W R, ZHANG B, et al. LncRNA H19 downregulation confers erlotinib resistance through up-regulation of PKM2 and phosphorylation of AKT in EGFR-mutant lung cancers [J]. Cancer Lett, 2020, 486:58-70.
- [23] ZHOU H, FENG B, ABUDOUREYIMU M, et al. The functional role of long non-coding RNAs and their underlying mechanisms in drug resistance of non-small cell lung cancer [J]. Life Sci, 2020, 261:118362.
- [24] YU T, BAI W, SU Y, et al. Enhanced expression of lncRNA ZXF1 promotes cisplatin resistance in lung cancer cell via MAPK axis [J]. Exp Mol Pathol, 2020, 116:104484.
- [25] RAHMAN A F, KORASHY H M, KASSEM M G. Gefitinib [J]. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 2014, 39:239-264.
- [26] CHEN Z, CHEN Q, CHENG Z, et al. Long non-coding RNA CASC9 promotes gefitinib resistance in NSCLC by epigenetic repression of DUSP1 [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10):858.
- [27] CHEN S, WU H, LV N, et al. LncRNA CCAT2 predicts poor prognosis and regulates growth and metastasis in small cell lung cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 82:583-588.
- [28] XIE Y, HU X. Increased levels of long noncoding RNA LINC00691 correlate with poor prognosis in non-small-cell lung cancer patients [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(8):e23357.
- [29] HAN X, JIANG H, QI J, et al. Novel lncRNA UPLA1 mediates tumorigenesis and prognosis in lung adenocarcinoma [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(11):999.
- [30] WANG D L, YUAN P, TIAN J Y. Expression of long noncoding RNA NBAT1 is associated with the outcome of patients with non-small cell lung cancer [J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2020, 66(7):898-903.

(收稿日期:2022-01-12 修回日期:2022-06-15)

• 综 述 •

## IFN- $\gamma$ 受体 1 与部分疾病关系的研究进展\*

董悠悠 综述, 陈昌国<sup>△</sup> 审校

解放军总医院第六医学中心检验科, 北京 100048

**摘要:** 干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )具有免疫调节、抗病毒、抗微生物感染、抗肿瘤等生物学功能,在天然免疫及获得性免疫中发挥重要的作用。IFN- $\gamma$ 受体由 IFN- $\gamma$ 受体 1(IFNGR1,即 IFN- $\gamma$ 受体  $\alpha$ 链)及 IFN- $\gamma$ 受体 2(IFNGR2,即 IFN- $\gamma$ 受体  $\beta$ 链)组成,IFNGR1 广泛表达于除红细胞外的所有细胞表面,为结合 IFN- $\gamma$ 及传递其信号所必需。IFNGR2 的表达受细胞的活化及增殖状态的影响,主要参与 IFN- $\gamma$ 信号的转导。IFNGR1 作为激发该通路的关键分子,其表达与否、表达量的多少直接影响细胞对 IFN- $\gamma$ 的敏感性,并且其表达失衡与多种疾病发生相关,本文就目前细胞表面 IFNGR1 表达与部分疾病关系的研究进展进行综述。

**关键词:** 干扰素- $\gamma$ ; 受体; 信号转导; 基因多态性

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.025

**中图法分类号:** R593.2; R730.3

**文章编号:** 1673-4130(2022)16-2032-06

**文献标志码:** A

\* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81401311)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 1234\_chen@sina.com。网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220808.1638.006.html\(2022-08-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220808.1638.006.html(2022-08-09))

## Progress on the relationship between IFN- $\gamma$ receptor 1 and some diseases\*

DONG Youyou, CHEN Changguo<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, the Sixth Medical Center of PLA

General Hospital, Beijing 100048, China

**Abstract:** Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ), as a cytokine with immunomodulatory, antiviral, anti-microbial infection, anti-tumor and other biological functions, plays an important role in natural immunity and acquired immunity. IFN- $\gamma$  receptor is composed of IFN- $\gamma$  receptor 1 (IFNGR1, IFN- $\gamma$  receptor  $\alpha$  chain) and IFN- $\gamma$  receptor 2 (IFNGR2, IFN- $\gamma$  receptor  $\beta$  chain). IFNGR1 is widely expressed on most cell surface except erythrocytes, and is necessary to bind IFN- $\gamma$  and transmit its signals. The expression of IFNGR2 is affected by the activation and proliferation of cells, and is mainly involved in the transduction of IFN- $\gamma$  signals. As a key molecule to activate the pathway, IFNGR1 expression or not and the expression level directly affect the sensitivity of cells to IFN- $\gamma$ , and its expression imbalance is related to the occurrence of a variety of diseases. In this paper, the current research progress on the relationship between the expression of IFNGR1 on cell surface and some diseases is reviewed.

**Key words:** interferon- $\gamma$ ; receptor; signal transduction; gene polymorphism

干扰素(IFN)是一种具有调节免疫、抗病毒、抗肿瘤等生物学功能的细胞因子,分为 3 型: I 型包括 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\omega$ 、IFN- $\kappa$ 、IFN- $\epsilon$ 、IFN- $\zeta$ 、IFN- $\tau$ 、IFN- $\delta$ 、IFN- $\nu$ , II 型即 IFN- $\gamma$ , III 型包括 IFN- $\lambda$ 1 (IL-29)、IFN- $\lambda$ 2 (IL-28a)和 IFN- $\lambda$ 3 和 IFN- $\lambda$ 4<sup>[1]</sup>。IFN- $\gamma$  于 1965 年首次发现,是 II 型 IFN 的唯一成员,其受体由 IFN- $\gamma$  受体 1 (IFNGR1, 即 IFN- $\gamma$  受体  $\alpha$  链)及 IFN- $\gamma$  受体 2 (IFNGR2, 即 IFN- $\gamma$  受体  $\beta$  链)组成的异源二聚体。IFNGR1 由一个包含 7 个外显子约 30 kb 的基因所编码,负责与 IFN- $\gamma$  结合,是整个 IFN- $\gamma$  信号通路的“开关分子”<sup>[2-3]</sup>。IFN- $\gamma$  与 IFNGR1 结合后使其自身发生磷酸化从而激活 Janus 活化的激酶 (JAKs),而 JAKs 的活化会使 IFNGR1 细胞内发生磷酸化进而招募信号转导和转录激活因子 1 (STAT1); 磷酸化的 STAT1 聚合成二聚体,从 IFNGR 复合物上解离后入核参与 IFN- $\gamma$  调控的一系列蛋白的转录<sup>[2-5]</sup>。有研究发现,IFNGR1 膜近端的 JAK 结合域和 Y440 基序在 IFN- $\gamma$  应答中是必不可少的<sup>[6-7]</sup>。IFNGR1 广泛表达于淋巴细胞(如 T、B、NK 细胞)及非淋系细胞(如单核细胞/巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞)等有核细胞表面<sup>[8]</sup>。OKADA 等<sup>[9]</sup>研究发现,IFNGR1774del4 与 818del4 突变一样,可产生一种截短型突变体,这种截短型 IFNGR1 通过改变受体稳定性对 IFN- $\gamma$  信号转导有显著负面影响。I 型 IFN 刺激诱导抑制性 Egr3/Nab1 复合物快速募集会抑制 IFNGR1 启动子的转录,这种基因沉默机制可能与 I 型 IFN 抗炎生物学功能有关<sup>[10]</sup>。IFNGR1 结合 IFN- $\gamma$  并激活该信号通路是宿主控制细菌和病毒感染至关重要的基因转录调控途径<sup>[11-13]</sup>,转录因子 Ap-2 $\alpha$  下调 IFNGR1 表达影响对肿瘤细胞 IFN- $\gamma$  的敏感性<sup>[8]</sup>。IFNGR1 基因型、细胞对 IFN- $\gamma$  的反应性与临床疾病特征之间存在很强的相关性,近年来研究发现,IFNGR1 的正常表达与否、表达量的多少与多种疾病密切

相关<sup>[6,8,14-15]</sup>。本文就部分疾病中 IFNGR1 表达的研究进展做简要综述。

### 1 细胞表面 IFNGR1 表达与自身免疫性疾病

自身免疫性疾病是由于机体的自身免疫反应超出生理限度或持续过久而破坏自身组织结构并引起相应临床症状。IFN- $\gamma$  在机体的免疫应答中发挥重要作用,IFNGR1 是 IFN- $\gamma$  信号通路的关键分子。因此,研究自身免疫性疾病中 IFNGR1 表达有助于进一步理解部分自身免疫性疾病的发病机制并为治疗奠定基础。系统性红斑狼疮(SLE)是一种典型的自身免疫性疾病,其病因和发病机制尚未阐明。研究发现,SLE 患者体内多种细胞因子水平异常,其中 IFN 在 SLE 发病中的重要作用已经得到确认。CHODIS-ETTI 等<sup>[16]</sup>研究指出,TLR7 诱导 IFN- $\gamma$  信号转导促进抗体形成细胞(AFC)和生发中心(GC)反应,导致自身反应性 B 细胞产生和 SLE 的发生。对咪喹莫特处理的自身免疫倾向 B6.Sle1b 小鼠脾组织中 IFN- $\gamma$  的转录组学分析表明,Toll 样受体 7 (TLR-7)诱导的 IFN- $\gamma$  激活多种信号通路,调节 TLR-7 促进的 SLE。IFNGR1 基因在外周 B 细胞中的条件缺失进一步证明,TLR-7 驱动的自身免疫性 AFC 和 GC 反应及 SLE 的进展依赖于 B 细胞中 IFN- $\gamma$  信号。袁慧等<sup>[17]</sup>采用病例对照及基因芯片技术筛查信号通路上的差异基因的表达,发现 SLE 患者 IFNGR1 表达高于对照人群,同样提示 IFN- $\gamma$  及其受体与 SLE 发病密切相关。布劳综合征(BS)是一种自发性炎性肉芽肿性疾病,IFN- $\gamma$  异常反应是其病理机制之一。PARACHOVA 等<sup>[18]</sup>报道了 2 例 NOD2c.2264C>T 突变和结构域阴性的 IFNGR1 818del4 突变,指出 INF- $\gamma$  是至少某些 BS 表现的重要驱动因素。

### 2 细胞表面 IFNGR1 表达与过敏性疾病和神经系统疾病

过敏性皮炎是一种炎症性皮肤病,在急性期局部

有 II 型辅助性 T 细胞(Th2)浸润,随后 I 型辅助性 T 细胞(Th1)浸润导致慢性过敏性皮炎损伤。过敏性皮炎会导致严重的眼部并发症,如角膜结膜炎、视网膜脱离、白内障、圆锥形角膜,所以过敏性皮炎眼部并发症基因风险因子的确立就显得十分重要。基于同卵双生的基因流行病学及相关性研究均提示过敏性皮炎存在基因易感性。MATSUDA 等<sup>[19]</sup>研究发现,高亲和力的 IgE 受体  $\beta$ (Fc $\epsilon$ RI)、白细胞介素(IL)-13 和 IFNGR 均与其特异性基因相关。IFNGR1-56 C/T 单核苷酸多态性是影响 IFNGR1 启动子活性的重要因素之一,IFNGR1-56T 等位基因较 IFNGR1-56C 等位基因表现为高水平 IFNGR1 转录活性进而影响细胞表面 IFNGR1 的表达水平。MATSUDA 等<sup>[19]</sup>研究还发现,IFNGR1 启动子区域-56C/T 单核苷酸多态性(SNP)与过敏性皮炎眼部并发症存在较强相关性,并且在这些过敏性皮炎患者中,眼部并发症患者与 IFNGR1-56C/T SNP 存在密切相关性并显示更高的 IFNGR1 启动子活性,而无眼部并发症的过敏性皮炎与 IFNGR1-56C/T SNP 无相关性。

近年来,有关 IFN- $\gamma$  信号通路及 IFNGR 与神经系统疾病的关系亦有报道。SENGUPTA 等<sup>[20]</sup>报道显示,IFN- $\gamma$  可以通过 IFNGR1 和 AMPAR 亚单位 GluR1 的钙通透性复合物触发钙内流而独立地引起神经元功能障碍,IFNGR1 的增加很可能增加运动神经元对 IFN- $\gamma$  介导的 GluR1 途径的兴奋性毒性损伤敏感,在肌萎缩性侧索硬化的神经变性和炎症之间起着潜在的直接联系。STRICKLAND 等<sup>[21]</sup>发现,在 IFN- $\gamma$  小鼠模型中,神经炎症和运动异常先于中脑神经病变的出现,而 IFN- $\gamma$  在 IFNGR1<sup>-/-</sup> 小鼠中的表达未导致任何神经炎症、中脑钙沉着或黑质纹状体变性。更为有趣的是,在 STAT1<sup>-/-</sup> 小鼠中,IFN- $\gamma$  的表达导致了胶质细胞增生,而没有再现神经退行性变的表型<sup>[10]</sup>。COSSETTI 等<sup>[22]</sup>指出,IFN- $\gamma$  途径在接触炎症因子的神经干/前体细胞(NPCs)中的诱导作用,在细胞外囊泡(EVs)中有镜像,并且靶细胞内源性 STAT1 和 IFNGR1 是维持 EVs 相关的 IFN- $\gamma$ /IFNGR1 复合物激活 STAT1 信号所必需的。

### 3 细胞表面 IFNGR1 表达与病原微生物感染

IFN- $\gamma$  具有广泛的免疫调节和抗病毒作用,IFNGR1 在 IFN- $\gamma$  信号通路中发挥重要作用。不同病原微生物感染后,患者体内细胞表面 IFNGR1 的表达直接影响宿主对这些病原微生物的清除。乙型肝炎主要通过各种乙型肝炎病毒(HBV)抗原在体内引起的免疫应答而引发疾病。有学者发现,转基因小鼠与猩猩主要通过细胞因子来进行非溶细胞性清除 HBV,其中 IFN- $\gamma$  发挥了重要的作用<sup>[23]</sup>。ZHOU 等<sup>[15]</sup>对 983 例受试者(包括 361 例乙型肝炎患者、256 例自行痊愈的 HBV 感染者和 366 例健康对照者)应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术

对 IFNGR1 基因 7 个 SNP (-611A/G、-56C/T、40G/A、95C/T、130A/G、20685A/G、21227T/C)进行鉴定发现,IFNGR1-56C 和 IFNGR1-56T 等位基因与病毒清除率及 HBV 持久性相关。同样,ZHUO 等<sup>[24]</sup>对 274 例乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性儿童和 353 例 HBsAg 阴性儿童的研究发现,IFNGR1 rs2234711 与儿童 HBV 感染显著相关( $OR=0.641$ ,  $95\%CI:0.450\sim0.913$ ),且 rs2234711 与 HBsAg 阳性母亲所生儿童的 HBV 突破性感染显著相关( $OR=0.452$ ,  $95\%CI:0.205\sim0.998$ )。有学者对乙型肝炎患者外周血中淋巴细胞及中性粒细胞表面 IFNGR1 的表达进行了流式细胞检测,结果显示当慢性肝炎的病情逐渐加重时,中性粒细胞及淋巴细胞 IFNGR1 的表达显著增强,淋巴细胞膜表面 IFNGR1 的表达与血清中 IFN- $\gamma$  水平呈正相关,与 HBV DNA 载量及 HBeAg 的滴度呈显著负相关,淋巴细胞的增殖活化及 IFNGR1 表达的上调使效应细胞对 IFN- $\gamma$  更加敏感,促进了免疫细胞的成熟及其生物学效应的激发<sup>[11]</sup>。LI<sup>[25]</sup>通过对 614 例韩国患者[一组为乙型肝炎清除组( $n=201$ ),HBsAg 阴性,乙型肝炎表面抗体(HBsAb)和乙型肝炎核心抗体(HBcAb)阴性;另一组为乙型肝炎持续组( $n=413$ ),反复出现 HBsAg 阳性]的 IFN- $\gamma$ +874 位点、IFNGR1-56 位点和 IFNGR1+95 位点、IFNGR2 第二密码子 64 位点(Gln64Arg)和干扰素调节因子 1(IRF-1)基因启动子(-410、-388)的多态性进行了基因型的分析,未观察到 IFN- $\gamma$ 、IFNGR1 和 IFNGR2 及 IRF-1 基因多态性与持续性乙型肝炎病毒感染的易感性差异有关。

IFN- $\gamma$  信号通路及与结核分枝杆菌易感性的关系研究相对较多,研究结论亦不尽一致。IFNGR1 缺乏患者对细胞内病原菌如分枝杆菌选择性敏感。IFNGR1 缺陷是一种遗传性免疫缺陷病,可以是隐性的,也可以是显性的。IFN- $\gamma$  对预防结核分枝杆菌感染的进展是必须的,而结核分枝杆菌会通过多种机制抑制 IFN- $\gamma$  介导的杀伤作用<sup>[6,26]</sup>。有研究认为,IFN- $\gamma$  信号通路相关分子如 IFNGR1、IFNGR2、STAT1、IL-12 $\beta$  和 IL-12 受体  $\beta$ 1(IL-12R $\beta$ 1)的突变被证明是导致孟德尔遗传易感分枝杆菌病(MSMD)的原因,并且 IL-12R $\beta$ 1 和 IFNGR1 基因突变约占 MSMD 病例的 50%,且 IFNGR1 的正常表达和功能有助于区分 Langerhans 细胞组织细胞增多症(LCH)和 MSMD<sup>[6]</sup>。近年研究发现,不同种族对结核分枝杆菌易感性与 IL-12 和 IL-23 依赖的 IFN- $\gamma$  介导的免疫受损相关,这可能与 IL-12 和 IL-23 共享的 p40 亚基(IL-12p40)、IL-12R $\beta$ 1、IFNGR1 和 IFNGR2 和信号分子 STAT1 这 5 种基因的突变相关<sup>[25,27-29]</sup>。当 IL-12p40 或 IL-12R $\beta$ 1 缺陷时,IFN- $\gamma$  分泌受损,然而在 IFNGR1、IFNGR2 或 STAT1 缺陷时,IFN- $\gamma$  应答被取消,并且结核分枝杆菌通过影响转录因子 Sp1 表达

进而抑制 IFNGR1 转录。由于 IFNGR1 表达下调,造成免疫细胞对 IFN- $\gamma$  的应答减弱,导致结核杆菌得以生存并持久性的感染宿主<sup>[12,30-31]</sup>。IFN- $\gamma$  在宿主对分枝杆菌疾病的防御反应中起关键作用,IFNGR1 或 IFNGR2 完全或部分缺乏可导致非结核分枝杆菌 (NTM) 播散性感染。REMUS 等<sup>[27]</sup> 通过对 40 例 IFNGR1 和 IFNGR2 基因缺陷 NTM 肺部疾病患者 (鸟型结核菌感染 20 例,脓肿分枝杆菌感染 20 例) 研究发现,IFNGR1 和 IFNGR2 基因缺陷与成人孤立性 NTM 发病没有相关性;其中关于儿童结核病的研究提示,完全性 IFNGR1 和 IFNGR2 缺乏易导致儿童早期严重感染,抗菌药物可能有效,但停用抗菌药物后会复发。快速鉴别完全性 IFNGR1 缺陷和 IFNGR2 缺陷及其他缺陷是制订临床治疗方案的重要诊断步骤。LYU 等<sup>[28]</sup> 使用 Taqman 等位基因鉴别技术对 1 434 例肺结核患者和 1 412 例健康对照者的 IFN- $\gamma$ /IFNGR1 6 个 SNP 进行了基因分型,发现 IFNGR1 基因的 3 个 SNP (rs2234711、rs1327475 和 rs7749390) 与结核病风险改变有显著相关性,对于 SNP rs2234711,携带 C 等位基因 (与携带 T 等位基因相比) 的个体表现出较低的风险 (调整后  $OR = 1.24, 95\%CI: 1.09 \sim 1.41$ )。

IFNGR1 基因多态性在其他病原体易感性方面报道逐渐增多。NEGOVAN 等<sup>[14]</sup> 发现,IFNGR1 基因多态性与幽门螺杆菌感染易感性增加有关,且 IFNGR1-56C/T 多态性是胃癌发生、发展的相关宿主易感性因子。RAMIREZ-ALEJO 等<sup>[26]</sup> 则报道了 1 例感染沙门氏菌儿童出现了一个较为罕见的突变,其中包括位于 395 位的替代 (A>C),这种突变导致 IFNGR1 序列的过早终止密码子产生一个缺乏跨膜和细胞内域的受体导致 IFNGR1 的完全缺陷,而巨噬细胞表面 IFNGR1 下调可加重全身性李斯特菌感染<sup>[32]</sup>。在病毒感染方面,KONG 等<sup>[33]</sup> 研究指出,在 EB 病毒转化的 B 细胞上 IFNGR1 表达受损但没有完全消失,导致细胞对 IFN- $\gamma$  反应减弱,这一观点与本课题组尚未发表的数据相一致。轮状病毒 (RV) 引起急性严重腹泻,在同源宿主物种中具有高度传染性。RV 在小肠的复制能力主要是由于它能够抑制不同类型的 IFN。SEN 等<sup>[34]</sup> 研究发现,通过体外刺激 EW-RV 感染小鼠的 IFNAR1 或 IFNGR1 可以消除宿主对 RV 的肠道抗病毒和炎症转录反应。YANG 等<sup>[12]</sup> 研究认为,在嗜肺支原体肺部感染过程中,肺泡巨噬细胞 (AM) 和中性粒细胞中 IFNGR1 的表达下调为 AM 不能有效限制嗜肺支原体在体内的复制提供了可能的解释;巨噬细胞中 IFNGR1 下调并不需要通过 IFNGR1 进行信号传导,而是需要 MyD88-或 Trif-介导的核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 激活。NIIKURA 等<sup>[35]</sup> 研究了 IFNGR1 在重症疟疾胎盘病理过程中的作用,发现 IFNGR1 在重症疟疾的胎盘病理和随后的不良妊娠

结局中起着关键作用,感染 PbNK65L 的 IFNGR1 缺陷小鼠的胎鼠病死率远远低于感染野生型小鼠,且 IFNGR1 基因缺陷小鼠的胎盘病理过程轻于野生型小鼠。YE 等<sup>[36]</sup> 发现,肺 C-纤维变性通过下调 IFNGR1 表达降低呼吸道合胞病毒气道高反应性。

#### 4 细胞表面 IFNGR1 表达与肿瘤

近年来随着“肿瘤免疫编辑”提出,IFN- $\gamma$  在肿瘤发生、发展中的作用日益受到关注,其中 IFNGR1 在肿瘤组织中表达的异质性及其表达水平与肿瘤的分化程度和预后的关系也成为研究的热点之一。乳腺癌是女性常见的肿瘤之一,CHEN 等<sup>[8]</sup> 研究发现,在部分乳腺癌组织中存在 IFNGR1 表达下调或缺失的现象,并且 IFNGR1 表达水平与乳腺癌的分化程度呈一定正相关,肿瘤组织分化程度越低 IFNGR1 表达也越低。卵巢癌是另一种女性常见肿瘤,SIMPSON 等<sup>[37]</sup> 研究发现,卵巢癌组织中 IFNGR1 表达缺失可以作为卵巢癌不良预后的预测因子,并且推测 IFNGR1 表达丢失是肿瘤发生早期的事件。随后,DELGADO-RAMIREZ 等<sup>[38]</sup> 在结直肠癌中的研究得出了不同的结论,虽然在部分结直肠癌组织中同样存在 IFNGR1 表达下调或缺失的现象但其并不认为 IFNGR1 表达缺失与结直肠癌的分化及预后相关。QUISPEL 等<sup>[39]</sup> 对 18 例 LCH 患者和 13 例健康对照者分析并用 67 例 LCH 患者测序确认突变后指出,IFNGR1 在 3 例受 LCH 影响的活检组织中高表达,且 67 例患者中未检测到 IFNGR1 基因第 6 外显子的种系突变。BIAN 等<sup>[40]</sup> 在 IFN- $\gamma$  受体信号转导在抑制小鼠卵巢肿瘤进展中作用的研究发现,当 IFN- $\gamma$  反应性 MOSEC 细胞被接种时,IFNGR1<sup>-/-</sup> 小鼠显示出明显高于 WT 小鼠的肿瘤负担,表明 IFNGR 信号通路在抑制小鼠卵巢肿瘤进展中起重要作用。ZHANG 等<sup>[41]</sup> 的研究发现,IFNGR 缺失的微环境有利于肠道肿瘤的发生,IFNGR1<sup>-/-</sup> Apc<sup>Min/+</sup> 小鼠的肿瘤更有可能发展为侵袭性腺癌。

#### 5 结 语

IFN- $\gamma$  是多种疾病的重要效应分子,而 IFNGR1 是 IFN- $\gamma$  发挥生物学效应必不可少的因子,细胞表面 IFNGR1 的表达受多种因素的影响<sup>[42]</sup>。因此,进一步探究不同因素对细胞表面 IFNGR1 表达的影响,并对影响 IFNGR1 表达的因素进行干预,可为 IFNGR1 相关疾病的治疗提供重要的分子靶点。

#### 参考文献

- [1] WALTER M R. The role of structure in the biology of interferon signaling[J]. Front Immunol, 2020, 11: 606489.
- [2] VAN D E VOSSE E, VAN DISSEL J T. IFN- $\gamma$ R1 defects: mutation update and description of the IFNGR1 variation database[J]. Hum Mutat, 2017, 38(10): 1286-1296.

- [3] CRISLER W J, LENZ L L. Crosstalk between type I and II interferons in regulation of myeloid cell responses during bacterial infection[J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 54: 35-41.
- [4] HOSSEINZADEH Z, WARSI J, ELVIRA B, et al. Up-regulation of Kv1.3 channels by janus kinase 2[J]. *J Membr Biol*, 2015, 248(2): 309-317.
- [5] SHI L Z, BONNER J A. Bridging radiotherapy to immunotherapy: the IFN-JAK-STAT axis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12295.
- [6] BUSTAMANTE J, BOISSON-DUPUIS S, ABEL L, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- $\gamma$  immunity[J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(6): 454-470.
- [7] HARWARDT T, LUKAS S, ZENGER M, et al. Human cytomegalovirus immediate-early 1 protein rewires upstream STAT3 to downstream STAT1 signaling switching an IL6-type to an IFN $\gamma$ -like response [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(7): e1005748.
- [8] CHEN C, GUO L, SHI M, et al. Modulation of IFN- $\gamma$  receptor 1 expression by AP-2 $\alpha$  influences IFN- $\gamma$  sensitivity of cancer cells[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(2): 661-671.
- [9] OKADA S, ISHIKAWA N, SHIRAO K, et al. The novel IFNGR1 mutation 774del4 produces a truncated form of interferon-gamma receptor 1 and has a dominant-negative effect on interferon-gamma signal transduction[J]. *J Med Genet*, 2007, 44(8): 485-491.
- [10] KEARNEY S J, DELGADO C, ESHLEMAN E M, et al. Type I IFNs downregulate myeloid cell IFN- $\gamma$  receptor by inducing recruitment of an early growth response 3/NGFI-A binding protein 1 complex that silences ifngr1 transcription[J]. *J Immunol*, 2013, 191(6): 3384-3392.
- [11] 陈公英. HBV 影响 IFN- $\gamma$  受体表达及降低 IFN- $\gamma$ /p-Stat1 信号敏感性的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2010.
- [12] YANG C, MCDERMOT D S, PASRICHA S, et al. IFN $\gamma$  receptor down-regulation facilitates Legionella survival in alveolar macrophages[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(2): 273-284.
- [13] LONDINO J D, GULICK D L, LEAR T B, et al. Post-translational modification of the interferon-gamma receptor alters its stability and signaling[J]. *Biochem J*, 2017, 474(20): 3543-3557.
- [14] NEGOVAN A, IANCU M, TRIPON F, et al. Cytokine TGF-beta1, TNF-alpha, IFN-gamma and IL-6 gene polymorphisms and localization of premalignant gastric lesions in immunohistochemically H. pylori-negative patients[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(12): 2743-2751.
- [15] ZHOU J, CHEN D Q, POON V K, et al. A regulatory polymorphism in interferon-gamma receptor 1 promoter is associated with the susceptibility to chronic hepatitis B virus infection [J]. *Immunogenetics*, 2009, 61(6): 423-430.
- [16] CHODISETTI S B, FIKE A J, DOMEIER P P, et al. Type II but not type I IFN signaling is indispensable for TLR7-promoted development of autoreactive B cells and systemic autoimmunity [J]. *J Immunol*, 2020, 204(4): 796-809.
- [17] 袁慧, 孙焕珍, 丁书妹, 等. 系统性红斑狼疮患者 JAK/STAT 信号通路相关基因的表达水平及临床意义[J]. *健康之路*, 2016, 15(2): 3-4.
- [18] PARACKOVA Z, BLOOMFIELD M, VRABCOVA P, et al. Mutual alteration of NOD2-associated Blau syndrome and IFN $\gamma$ R1 deficiency[J]. *J Clin Immunol* 2020, 40(1): 165-178.
- [19] MATSUDA A, EBIHARA N, KUMAGAI N, et al. Genetic polymorphisms in the promoter of the interferon gamma receptor 1 gene are associated with atopic cataracts[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(2): 583-589.
- [20] SENGUPTA S, LE T T, ADAM A, et al. Interferon- $\gamma$  receptor 1 and GluR1 upregulated in motor neurons of symptomatic hSOD1G93A mice[J]. *Eur J Neurosci* 2019, 49(1): 62-78.
- [21] STRICKLAND M R, KOLLER E J, DENG D Z, et al. Ifngr1 and Stat1 mediated canonical IFN- $\gamma$  signaling drives nigrostriatal degeneration [J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 110: 133-141.
- [22] COSSETTI C, IRACI N, MERCER T R, et al. Extracellular vesicles from neural stem cells transfer IFN- $\gamma$  via Ifngr1 to activate Stat1 signaling in target cells [J]. *Mol Cell*, 2014, 56(2): 193-204.
- [23] CHICHESTER J A, FEITELSON M A, CALKINS C E. Transient inhibition of Th1-type cytokine production by CD4 T cells in hepatitis B core antigen immunized mice is mediated by regulatory T cells [J]. *Immunology*, 2006, 118(4): 438-448.
- [24] ZHUO Y, YANG Y, ZHANG M, et al. Single nucleotide polymorphisms in IFN- $\gamma$  signaling pathway associated with risk of hepatitis B virus infection in Chinese children [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2020, 2020: 8121659.
- [25] LI L. Association between the interferon- $\gamma$  + 874T/A polymorphism and susceptibility to hepatitis B virus infection: a meta-analysis [J]. *J Int Med Res* 2020, 48(8): 300060520945511.
- [26] RAMIREZ-ALEJO N, SANTOS-ARGUMEDO L. Innate defects of the IL-12/IFN- $\gamma$  axis in susceptibility to infections by mycobacteria and salmonella [J]. *J Interferon Cytokine Res* 2014, 34(5): 307-317.
- [27] REMUS N, REICHENBACH J, PICARD C, et al. Impaired interferon gamma-mediated immunity and susceptibility to mycobacterial infection in childhood [J]. *Pediatr Res* 2001, 50(1): 8-13.
- [28] LYU J, PAN H, CHEN Y, TANG S, et al. Genetic polymorphisms of IFNG and IFNGR1 in association with the risk of pulmonary tuberculosis [J]. *Gene* 2014, 543(1): 140-144.
- [29] MARTÍNEZ-BARRICARTE R, MARKLE J G, MA C S, et al. Human IFN- $\gamma$  immunity to mycobacteria is governed by both IL-12 and IL-23 [J]. *Sci Immunol*, 2018, 3

- (30); eaa06759.
- [30] REMISZEWSKI P, ROSZKOWSKA-SLIZ B, WINEK J, et al. Disseminated Mycobacterium avium infection in a 20-year-old female with partial recessive IFN $\gamma$ R1 deficiency[J]. *Respiration*, 2006, 73(3):375-378.
- [31] MIRO F, NOBILE C, BLANCHARD N, et al. T cell-dependent activation of dendritic cells requires IL-12 and IFN- $\gamma$  signaling in T cells[J]. *J Immunol*, 2006, 177(6):3625-3634.
- [32] ESHLEMAN E M, DELGADO C, KEARNEY S J, et al. Down regulation of macrophage IFNGR1 exacerbates systemic L. monocytogenes infection [J]. *PLoS Pathog* 2017, 13(5):e1006388.
- [33] KONG X F, VOGT G, CHAPGIER A, et al. A novel form of cell type-specific partial IFN- $\gamma$ R1 deficiency caused by a germ line mutation of the IFNGR1 initiation codon[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(3):434-444.
- [34] SEN A, NAMSA N D, FENG N, et al. Rotavirus reprograms multiple interferon receptors and restricts their intestinal antiviral and inflammatory functions[J]. *J Virol*, 2020, 94(6):e01775-19.
- [35] NIIKURA M, INOUE S I, MINEO S, et al. IFNGR1 signaling is associated with adverse pregnancy outcomes during infection with malaria parasites[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0185392.
- [36] YE Z, REN L, TANG Z, et al. Pulmonary C-fiber degeneration downregulates IFN- $\gamma$  receptor 1 via IFN- $\alpha$  induction to attenuate RSV-induced airway hyperresponsiveness[J]. *Virology*, 2017, 510:262-272.
- [37] SIMPSON J A, AL-ATTAR A, WATSON N F, et al. Intratumoral T cell infiltration, MHC class I and STAT1 as biomarkers of good prognosis in colorectal cancer[J]. *Gut* 2010, 59(7):926-933.
- [38] DELGADO-RAMIREZ Y, BALTAZAR-PEREZ I, MARTINEZ Y, et al. STAT 1 is required for decreasing accumulation of granulocytic cells via IL-17 during initial steps of colitis-associated cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):7695.
- [39] QUISPTEL W T, STEGEHUIS-KAMP J A, SANTOS S J, et al. Intact IFN- $\gamma$ R1 expression and function distinguishes Langerhans cell histiocytosis from mendelian susceptibility to mycobacterial disease[J]. *J Clin Immunol*, 2014, 34(1):84-93.
- [40] BIAN G, LEIGH N D, DU W, et al. Interferon- $\gamma$  receptor signaling plays an important role in restraining murine ovarian tumor progression [J]. *J Immunol Res Ther*, 2016, 1(1):15-21.
- [41] ZHANG C, HOU D, WEI H, et al. Lack of interferon- $\gamma$  receptor results in a microenvironment favorable for intestinal tumorigenesis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27):42099-42109.
- [42] HOEKSTRA M E, VIJVER S V, SCHUMACHER T N. Modulation of the tumor micro-environment by CD8<sup>+</sup> T cell-derived cytokines[J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 69:65-71.

(收稿日期:2021-11-12 修回日期:2022-06-28)

• 综 述 •

## 化疗导致的心脏毒性生物标志物研究进展\*

王 鑫, 李晓琪, 迟伟群 综述, 刘 禹<sup>△</sup> 审校

哈尔滨医科大学附属第四医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150001

**摘要:**随着肿瘤患者治疗生存率的提高,以肿瘤治疗相关心脏功能不全(CTRCD)为主的心脏毒性已成为威胁患者生存的严重问题。与心脏活检、超声心动图等检查方式相比,生物标志物具有及时性和检测简便的优点。应用生物标志物在早期发现化疗导致的心脏毒性,并及时改善治疗方案,可有效减少或避免心脏损伤的发生。本文对在化疗引起的心肌细胞早期损伤、炎症反应及心脏功能性改变等毒性反应中表达异常的传统生物标志物、新型生物标志物和潜在生物标志物在心脏毒性方面的应用及研究现状进行综述,以期及时发现心脏毒性,为提高患者生存质量提供指导。

**关键词:**化疗; 心脏毒性; 生物标志物; 肿瘤; 心脏功能不全

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.026 **中图分类号:**R737.9

**文章编号:**1673-4130(2022)16-2037-06 **文献标志码:**A

### Research progress of biomarkers of cardiotoxicity induced by chemotherapy\*

WANG Xin, LI Xiaoqi, CHI Weiqun, LIU Yu<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

\* 基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目(H2017025);中国博士后科学基金特别资助项目(2018T110318)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: rainfall1982@163.com。